

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE DE L'INDUSTRIE

SERVICE
de la PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

BREVET SPÉCIAL DE MÉDICAMENT

P.V. n° 835.818

N° 188 M

Classification internationale : A 61 k — C 07 d

Nouveaux dérivés de la thioxanthine et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

MAY & BAKER LIMITED résidant en Grande-Bretagne.

Demandé le 12 août 1960, à 15^h 51^m, à Paris.

Délivré par arrêté du 20 février 1961.

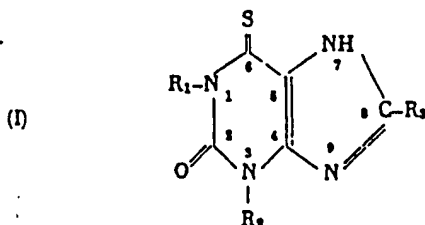
(Bulletin officiel de la Propriété industrielle [B.S.M.], n° 5 de 1961.)

(Brevet résultant de la division de la demande de brevet d'invention,

P.V. n° 816.949, déposée le 28 janvier 1960.)

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de la thioxanthine thérapeutiquement actifs et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Les nouveaux dérivés de la thioxanthine selon l'invention sont les thio-6 xanthines de formule générale :

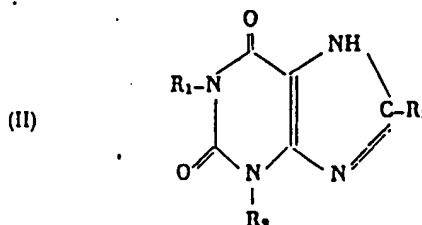


dans laquelle R₁ et R₂ sont identiques ou différents et représentent chacun un radical alcoyle à chaîne droite ou ramifiée contenant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical alcényle ou alcynyle à chaîne droite ou ramifiée contenant de 1 à 6 atomes de carbone et R₃ représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone; ainsi que leurs sels d'addition avec les bases organiques comme la choline, l'éthylènediamine, ou la diéthanolamine et leurs sels doubles solubles dans l'eau avec les sels alcalins ou alcalino-terreux d'acides organiques tels que l'acétate de sodium ou les salicylates de sodium et calcium.

Les nouvelles thio-6 xanthines et leurs sels décrits ci-dessus, spécialement les sels de choline, possèdent des propriétés thérapeutiques intéressantes, en particulier comme dilatateurs des coronaires et des bronches. Les composés préférentiels sont la n-butyl-3 méthyl-1 thio-6 xanthine et l'isobutyl-3 méthyl-1 thio-6 xanthine et leurs sels de choline. Le sel de choline de l'isobutyl-3 méthyl-1 thio-6 xanthine est particulièrement intéressant et les essais cliniques ont montré qu'il supprimait les spasmes des

bronches provoqués par l'asthme ou la bronchite chronique sans qu'il y ait apparition d'effets secondaires et qu'il était bien toléré.

Les thio-6 xanthines de formule I peuvent être préparées en chauffant un dérivé de la xanthine de formule générale :



(dans laquelle R₁, R₂ et R₃ ont les significations données ci-dessus) avec le pentasulfure de phosphore en présence d'un solvant pyridique tel que, par exemple, la pyridine, les picolines, les lutidines ou la quinoléine, de préférence à la température d'ébullition du solvant.

Les sels d'addition des thio-6 xanthines de formule générale I avec des bases organiques peuvent être préparés en traitant les thio-6 xanthines avec la base convenable, de préférence dans un solvant inerte approprié comme l'isopropanol. Les sels doubles avec les sels alcalins ou alcalino-terreux des acides organiques peuvent être préparés en traitant la thio-6 xanthine voulue avec un équivalent d'un hydroxyde d'un métal alcalin ou alcalino-terreux, en présence d'eau, et en ajoutant un équivalent du sel correspondant de l'acide organique désiré, le sel complexe obtenu étant cristallisé en milieu aqueux.

La présente invention est illustrée par les exemples suivants :

Exemple 1. — On ajoute 56 g de pentasulfure de phosphore à 33 g de butyl-3 méthyl-1 xanthine et 500 cm³ de pyridine anhydre et le mélange réactionnel est chauffé à reflux en agitant pendant

8 heures. Le mélange réactionnel est refroidi et on ajoute avec précaution, en agitant, 1 000 cm³ d'eau; on évapore alors sous vide à environ à un tiers du volume et on refroidit. On filtre le précipité, le lave à l'eau, le dissout dans 300 cm³ d'une solution d'hydroxyde de sodium 0,8 N, le filtre. Le filtrat est acidifié avec de l'acide acétique glacial, ce qui conduit à l'obtention de 35 g de butyl-3 méthyl-1 thio-6 xanthine fondant à 156-158°.

La présente invention comprend également les compositions pharmaceutiques contenant une ou plusieurs thio-6 xanthines de formule I ou leurs sels d'addition ou leurs sels doubles décrits ci-dessus ainsi qu'une quantité convenable d'un support pharmaceutique. L'invention comprend spécialement les compositions pour administration par voie orale, rectale ou parentérale. En clinique, les compositions selon la présente invention sont normalement administrées par voie orale.

Les compositions solides pour administration par voie orale comprennent les comprimés, pilules, poudres dispersables et granulés. Dans ces compositions solides, un ou plusieurs composés actifs selon l'invention sont mélangés avec au moins un diluant inerte tel que carbonate de calcium, amidon, acide alginique, ou lactose. Les compositions peuvent également comprendre d'autres substances que les diluants inertes, par exemple des agents lubrifiants comme le stéarate de magnésium.

Les compositions liquides pour administration par voie orale comprennent les émulsions, solutions, suspensions, sirops et élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes normalement utilisés pour cela, comme l'eau et l'huile de paraffine. Outre les diluants inertes, les compositions peuvent également comprendre des adjuvants tels qu'agents mouillants ou de suspension, édulcorants et parfums.

Les compositions selon l'invention pour administration par voie orale comprennent également les capsules en matériau absorbable comme la gélatine contenant une ou plusieurs substances actives selon l'invention avec ou sans addition de diluants ou d'excipients.

Les compositions solides pour administration par voie rectale comprennent les suppositoires comportant les excipients habituellement utilisés.

Les préparations selon l'invention pour administration par voie parentérale comprennent les solutions, suspensions ou émulsions aqueuses ou non aqueuses stériles. Comme exemples d'agents de suspension ou de solvants non aqueux, on peut citer le propylène glycol, le polyéthylèneglycol, les huiles végétales comme l'huile d'olive et les esters organiques injectables tels que l'oléate d'éthyle. Ces compositions peuvent également comporter des adjuvants tels qu'agents mouillants, émulsionnants, et dispersants. Elles peuvent être stérilisées, par

exemple, par filtration sur un filtre stérilisant, par incorporation à des compositions d'agents stérilisants, par irradiation, ou par chauffage. Elles peuvent être également préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes extemporanément dans l'eau ou tout autre milieu injectable stérile.

Le pourcentage de produit actif dans les compositions selon l'invention est variable et plusieurs dosages unitaires peuvent être administrés en même temps. En général, les compositions selon l'invention contiennent normalement 0,1 à 95 % en poids de substance active dans le cas de compositions solides, par exemple, comprimés, et 0,01 à 50 % en poids de substances actives dans le cas de solution injectables. La posologie est d'environ 150 mg à 1 g (de préférence 250 mg) par jour.

L'exemple suivant illustre les compositions pharmaceutiques selon l'invention.

Exemple 2. — On prépare des comprimés contenant 0,05 g de produit actif, qui ont la composition suivante :

Sel de choline de l'isobutyl-3 méthyl-1 thio-6 xanthine : 21 %;

Dextrine : 5 %;

Amidon de maïs : 30 %;

Lactose : 39 %;

Carbonate de calcium : 5 %.

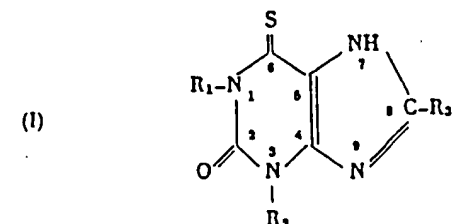
Le sel de choline de l'isobutyl-3 méthyl-1 thio-6 xanthine, la dextrine, l'amidon de maïs, le lactose et le carbonate de calcium sont passés au tamis de 20 mesh (ouverture de 0,8 mm) et mélangés pendant 20 minutes. Le mélange pulvérulent est mouillé avec un mélange d'éthanol et d'eau. La masse humide est passée au tamis de 10 mesh (ouverture de 1,6 mm) puis séchée à 40° par circulation d'air jusqu'à ce que la teneur en humidité soit d'environ 2 à 3 %. Les granulés sont concassés au tamis de 16 mesh (ouverture de 1 mm) et transformés en comprimés.

RÉSUMÉ

La présente invention concerne :

1° A titre de médicaments nouveaux utilisables en particulier comme dilatateurs des bronches et des coronaires :

a. Les thio-6 xanthines de formule générale :



dans laquelle R₁ et R₂ sont identiques ou différents

et représentent chacun un radical alcoyle à chaîne droite ou ramifiée contenant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical alcényle ou alcynyle à chaîne droite ou ramifiée contenant de 1 à 6 atomes de carbone et R_3 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone;

b. Les sels d'addition des produits selon 1° a avec des bases organiques;

c. Les sels doubles, solubles dans l'eau, des produits selon 1° a avec des sels alcalins ou alcalino-terreux d'acides organiques.

2° Les préparations pharmaceutiques comprenant un ou plusieurs dérivés selon 1°, à un dosage tel que leur activité pharmacologique puisse manifester, ces produits étant ou non en association avec tout produit pharmaceutique compatible, physiologiquement actif ou inerte, sous quelque forme pharmaceutique que ce soit.

MAY & BAKER LIMITED

Par procuration :

SOCIÉTÉ DES USINES CHIMIQUES RHÔNE-POULENC

et représentent chacun un radical alcoyle à chaîne droite ou ramifiée contenant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical alcényle ou alcynyle à chaîne droite ou ramifiée contenant de 1 à 6 atomes de carbone et R_3 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone;

b. Les sels d'addition des produits selon 1° a avec des bases organiques;

c. Les sels doubles, solubles dans l'eau, des produits selon 1° a avec des sels alcalins ou alcalino-terreux d'acides organiques.

2° Les préparations pharmaceutiques comprenant un ou plusieurs dérivés selon 1°, à un dosage tel que leur activité pharmacologique puisse manifester, ces produits étant ou non en association avec tout produit pharmaceutique compatible, physiologiquement actif ou inerte, sous quelque forme pharmaceutique que ce soit.

MAY & BAKER LIMITED

Par procuration :

SOCIÉTÉ DES USINES CHIMIQUES RHÔNE-POULENC